

Verfahren zur Messung des Metabolismus der Bauchspeicheldrüse

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Messung des Metabolismus der Bauchspeicheldrüse bei exokriner Pankreaseinsuffizienz (EPI) leichten, mittelschweren und schweren Grades.

- 5 Exokrine Pankreaseinsuffizienz ist gekennzeichnet durch eine Verminderung der Abgabe von Enzymen aus dem Pankreas, insbesondere von Amylase, Lipase und Chymotrypsin sowie die Verminderung der Freisetzung von Bicarbonat.

- Der bisherige sogenannte "Goldstandard" der Bestimmung von EPI besteht darin, dass über einen Zeitraum von zwei Stunden Sekretin und in der zweiten
10 Stunde zusätzlich Caerulein intravenös infundiert wird und dabei über eine Duodenalsonde das Duodenalsekret abgesaugt und analysiert wird. Diese Bestimmungsmethode ist aufwendig, teuer und für den Patienten sehr unangenehm und obendrein störanfällig. Viele Patienten reagieren zudem allergisch auf Caerulein. Außerdem ist der Test störanfällig und deshalb mit einer erheblichen
15 Fehlerquote behaftet. Fehlt eine standardisierte Testdurchführung, ist die Auswertung abhängig von den im jeweiligen Labor erhobenen Referenzwerten (siehe J.-Matthias Lühr: Exokrine Pankreaseinsuffizienz, 1. Auflage, Bremen: Uni-Med, 2001).

- Ein einfacherer, aber ebenfalls nicht sehr genauer Test besteht in der Bestimmung der Elastase im Stuhl.
20

- Ein Pankreasfunktionstest, bei dem vor allem die Amylase bestimmt wird, ist in der DE-C-44 26 204 beschrieben. Hierbei wird natürliche Maisstärke appliziert und nach Metabolisierung als ^{13}C -angereichertes Kohlendioxid über die Atemluft ausgeschieden und analysiert. Der Test beruht darauf, dass Maisstärke von
25 Natur aus mit ^{13}C -Atomen angereichert ist.

Ein Nachteil des Testes besteht darin, dass hiermit nur die exokrine Pankreaseinsuffizienz schweren Grades bestimmt werden kann. Dies liegt unter anderem

daran, dass die Bauchspeicheldrüse nicht die alleinige Quelle von Amylase ist und der Test daher durch Amylase im Speichel- und Magensekret gestört wird, vgl. Löser et al., Z Gastroenterol 1997; 35:187-194).

Weitere Untersuchungen der Funktionsfähigkeit der Bauchspeicheldrüse sind entwickelt worden mit ^{14}C - und ^{13}C -angereicherten Substanzen, wobei die ^{13}C -Substanzen bevorzugt werden, da sie den Patienten nicht mit dem radioaktiven ^{14}C -Isotop belasten. Als ^{13}C -angereicherte Testsubstanzen sind vor allem Cholesterolester und Triglyceride untersucht worden, wobei insbesondere das gemischte Triglycerid Glyceryl-1,3-di-octadecanoat-2-octanoat-1- ^{13}C (auch 1,3-Distearyl,2(carboxyl- ^{13}C)octanoyl-glycerol genannt) untersucht wurde, da die pankreatische Lipase zunächst die beiden Stearyl-Gruppen hydrolysiert und erst dann die kürzere ^{13}C -Octanoyl-Gruppe der Metabolisierung zugeführt wird.

Vergleiche der Untersuchungen mit dem "Goldstandard" und anderen Methoden haben ergeben, dass auch diese Methode nur geeignet ist, pankreatische Insuffizienz schweren und im gewissen Ausmaß mittelschweren Grades zu diagnostizieren. Bei der exokrinen Pankreaseinsuffizienz leichten Grades versagt diese Methode, (vgl. Löser et al., Scand. J Gastroenterol 1998; 33:327-334).

Es besteht somit noch immer das Bedürfnis nach einem einfacheren und auch für den Patienten angenehmeren Bestimmungsverfahren der Funktionsfähigkeit der Bauchspeicheldrüse, insbesondere in Fällen der exokrinen Pankreaseinsuffizienz leichten und mittelschweren Grades durch Messung des Metabolismus der Bauchspeicheldrüse. Die Einstufung wird folgendermaßen vorgenommen:

Leichte Pankreaseinsuffizienz:

Verminderung des Bicarbonats um $< 50\%$

oder

Verminderung eines Enzyms um $< 50\%$

oder

Verminderung von zwei Enzymen um $< 25\%$

oder

Verminderung eines Enzyms und Bicarbonats um $< 25\%$

Mittlere Pankreaseinsuffizienz:

- 5 Verminderung von mehr als zwei Enzymen und/oder Bicarbonats um 25 - 75%

Schwere Pankreaseinsuffizienz:

Reduktion aller Enzyme und/oder Bicarbonatsekretion um $> 75\%$

(Lankisch et al., Dig.Dis.Sci. 1983, 28: 490-493)

- 10 Alle Berechnungen sind auf die unteren Grenzwerte (Mittelwert -2s) eines Normalkollektives bezogen.

Es wurde jetzt gefunden, dass die Messung dadurch möglich ist, dass vor und nach intravenöser Applikation von Sekretin und vor und nach oraler Applikation eines ^{13}C -Mischtriglycerids der Anstieg von $^{13}\text{CO}_2$ in der ausgeatmeten Atemluft bestimmt wird.

- 15 Zur Bestimmung des Anstiegs von $^{13}\text{CO}_2$ in der ausgeatmeten Atemluft wird bevorzugt das Verhältnis zwischen $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$ gemessen. Bevorzugt wird zur Messung IRMS eingesetzt.

IRMS (Isotopic Ratio Mass Spectrometry) ist inzwischen die empfindlichste und beste Methode zur Bestimmung von $^{13}\text{CO}_2$ in der ausgeatmeten Atemluft.

- 20 Eine alternative Möglichkeit ist die Messung mittels NDIR (Non-Dispersive Infrared Spectroscopy).

Während nach einem Verfahren des Standes der Technik wie z.B. im oben genannten Löser et al. (1998) beschrieben lediglich das ^{13}C angereicherte

Mischtriglycerid verabreicht wird und anschließend der Anteil an $^{13}\text{CO}_2$ in der Atemluft gemessen wird, ist das erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet, dass die Messung unter dem Einfluss einer vorherigen Sekretinapplikation erfolgt.

- 5 Dabei zeigt eine verringerte Metabolisierung durch eine verzögerte oder reduzierte Freisetzung von $^{13}\text{CO}_2$ gegenüber gesunden Probanden einen Mangel an Pankreasenzymen und erlaubt damit eine zuverlässige Diagnose.

10 Beim erfindungsgemäßen Verfahren wird vor Beginn des Tests eine Atemprobe entnommen und dann werden weitere Proben in Zeitintervallen von beispielsweise 15, 20 oder 30 Minuten genommen. Üblicherweise erfolgt die Messung für einen Zeitraum von zwei bis fünf Stunden, typischerweise vier Stunden.

Bevorzugt wird zunächst mit der Applikation des Sekretins begonnen, während der Applikation oder direkt nach Ende der Applikation wird dann das ^{13}C angereicherte gemischte Mischtriglycerid verabreicht.

- 15 Die ausgeatmete Atemluft kann in Probencontainern aufbewahrt werden und nach Abschluss des Tests gemessen werden. Dabei ist auch ein Transport der Atemluftbehälter möglich.

20 Als Mischtriglycerid mit ^{13}C -Markierung werden bevorzugt solche eingesetzt, bei denen die Säure in der 2 Position die ^{13}C -Markierungen trägt. Typischerweise tragen beim erfindungsgemäß eingesetzten Triglycerid die 1 und die 3 Position typische Fettsäuren mit 12 bis 20 C-Atomen, die auch Doppelbindungen enthalten können. In der 2 Position des Triglycerids befindet sich eine kürzere Säure mit 2 bis 12 C-Atomen. Ein besonders bevorzugtes Mischtriglycerid ist das Glycerol-1,3-di-octadecanoat-2-octanoat-1- ^{13}C , ein gemischtes Triglycerid, das bei-
25 spielsweise von der Fa. Sigma-Aldrich in hoher Anreicherung verfügbar ist.

Im Gegensatz zum "Goldstandard", bei welchem Sekretin und anschließend simultan Caerulein im Laufe von zwei Stunden infundiert werden müssen, wird

beim erfindungsgemäßen Verfahren nur Sekretin appliziert und dies innerhalb kurzer Zeit, bevorzugt 5 bis 25 Minuten, typischerweise 15 Minuten. Die orale Applikation des ^{13}C -Triglycerids erfolgt auch beim erfindungsgemäßen Verfahren mit Hilfe einer standardisierten Testmahlzeit. Anstelle der bisher verwendeten Testmahlzeit aus 250 mg Mischtriglycerids homogenisiert mit 10 g Schokoladencreme in einem 60°C warmen Wasserbad, und Auftragen nach dem Abkühlen auf ein Stück Toast mit 15 g Butter, kann dieses Mischtriglycerid bevorzugt auch einfacher appliziert werden, indem man nur 200 mg Mischtriglycerid beispielsweise mit 15 g Maisstärke, 3 g Kakaopulver und 15 g Butter in 20 ml warmer Milch, um eine homogene Mischung zu erhalten, verrührt und dann auf eine Scheibe Toast streicht. Entscheidend ist nicht die Menge an Fett und Öl, sondern dass das Triglycerid mit den übrigen Komponenten leicht homogen vermischt und auf eine Scheibe Toast aufgetragen werden kann. Prinzipiell besteht auch die Möglichkeit, das Mischtriglycerids in fertig abgepackte Portionen mit stabilen anderen, ausreichend fetthaltigen Komponenten zur Verfügung zu stellen, die dann nur noch auf die Scheibe Toast gestrichen werden müssen.

Beim Vergleich der Testergebnisse des erfindungsgemäßen Verfahrens mit Testergebnissen des "Goldstandards" hat sich zunächst gezeigt, dass die Übereinstimmung zwar ausreichend ist, jedoch noch immer nicht voll befriedigt. Weitere Untersuchungen haben dann ergeben, dass die Reproduzierbarkeit des erfindungsgemäßen Verfahrens sehr hoch ist und die Testergebnisse somit sehr viel enger beieinander liegen als der Vergleich mit dem "Goldstandard" erwarten ließ. Bei der Überprüfung dieses erstaunlichen Ergebnisses wurde festgestellt, dass der "Goldstandard" offensichtlich wegen seiner Aufwendigkeit und Unzumutbarkeit für den Patienten nie auf Reproduzierbarkeit untersucht wurde und daher die Abweichungen von den Ergebnissen des erfindungsgemäßen Verfahrens nicht auf das erfindungsgemäße Verfahren, sondern auf Fehlerquellen beim "Goldstandard" zurückzuführen sind (vgl. Exokrine Pankreaseinsuffizienz 2001, Uni-Med Verlag AG, Bremen, Löhr J.-M. und Schneider H.T.).

Das erfindungsgemäße Verfahren ist somit in vieler Hinsicht dem "Goldstandard" überlegen: es wird auf das Legen der Duodenalsonde verzichtet, was für die Patienten außerordentlich unangenehm ist. Es wird auf die zweistündige Infundierung von Sekretin und Caerulein verzichtet. Stattdessen erfolgt nur eine
5 intravenöse Applikation innerhalb von z.B. ca. 15 Minuten und nur von Sekretin. Da es Patienten gibt, die zwar Sekretin vertragen aber nicht Caerulein, gibt es wesentlich weniger Untersuchungsabbrüche wegen Unverträglichkeit.

Die Kosten für den Test liegen bei ca. einem Zehntel der Kosten des "Goldstandards". Es ist erstmals möglich, auch leichte Grade der exokrinen
10 Pankreaseinsuffizienz zu bestimmen und Patienten mit dieser Diagnose zu therapieren. Auch die exokrine Pankreaseinsuffizienz mittelschweren Grades ist oft noch heilbar oder zumindest stabilisierbar. Pankreatische Insuffizienz schweren Grades ist im allgemeinen nicht mehr therapierbar, sondern nur noch bezüglich der Symptome behandelbar. Von besonderer Bedeutung ist die rechtzeitige
15 Erkennung der Form der pankreatischen Insuffizienz leichten und mittelschweren Grades bei Kindern, zumal bei Kindern die Therapierbarkeit besser und leichter ist als bei Erwachsenen.

Somit eignet sich dieses einfache Verfahren auch als Verlaufskontrolle einer Enzymsubstitutionstherapie.

20 Erfindungsgemäß wird ein Verfahren zur Bestimmung der Funktionsfähigkeit der Bauchspeicheldrüse, nämlich der milder und mittlerer Form der exokrinen Pankreasinsuffizienz bereitgestellt.

Beispiel

¹³C-Atemtest mit Stimulation von Sekretin

25 Vor Anwendung des ¹³C-Mischtriglycerid-Atemtests sollte der Patient für 6 Stunden (vorzugsweise über Nacht) gefastet haben. Der Test sollte in Ruhelage

(sitzend oder liegend) durchgeführt werden.

- Der Test beginnt mit Abnahme der ersten Nullwert-Atemprobe ("Nullwert"). Dazu bläst der Patient mit Hilfe eines Strohhalmes in das mit "Nullwert" beschriftete Probengefäß. Danach wird dem Patienten 1 U Sekretin/kg Körpergewicht über 15 min intravenös appliziert.

Sekretin ist beispielsweise als Secrelux® von der Firma Goldham Pharma GmbH, Deutschland erhältlich. Eine KE (Klinische Einheit) entspricht 1 U (Unit).

Der Patient nimmt nun innerhalb von 10 Minuten die zubereitete Testmahlzeit zu sich.

- 10 Während der nächsten vier Stunden nach Beenden der Testmahlzeit werden zu den im Protokoll festgelegten Zeitabschnitten Atemproben auf die oben beschriebenen Weise in die jeweils eindeutig gekennzeichneten Probengefäße abgegeben.

Probenentnahme:

00 min	15 min Sekretin iv	10 min Testmahlzeit	15 min	30 min	50 min	70 min	90 min	110 min	130 min	150 min	170 min	190 min	210 min	230 min
-----------	-----------------------	------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

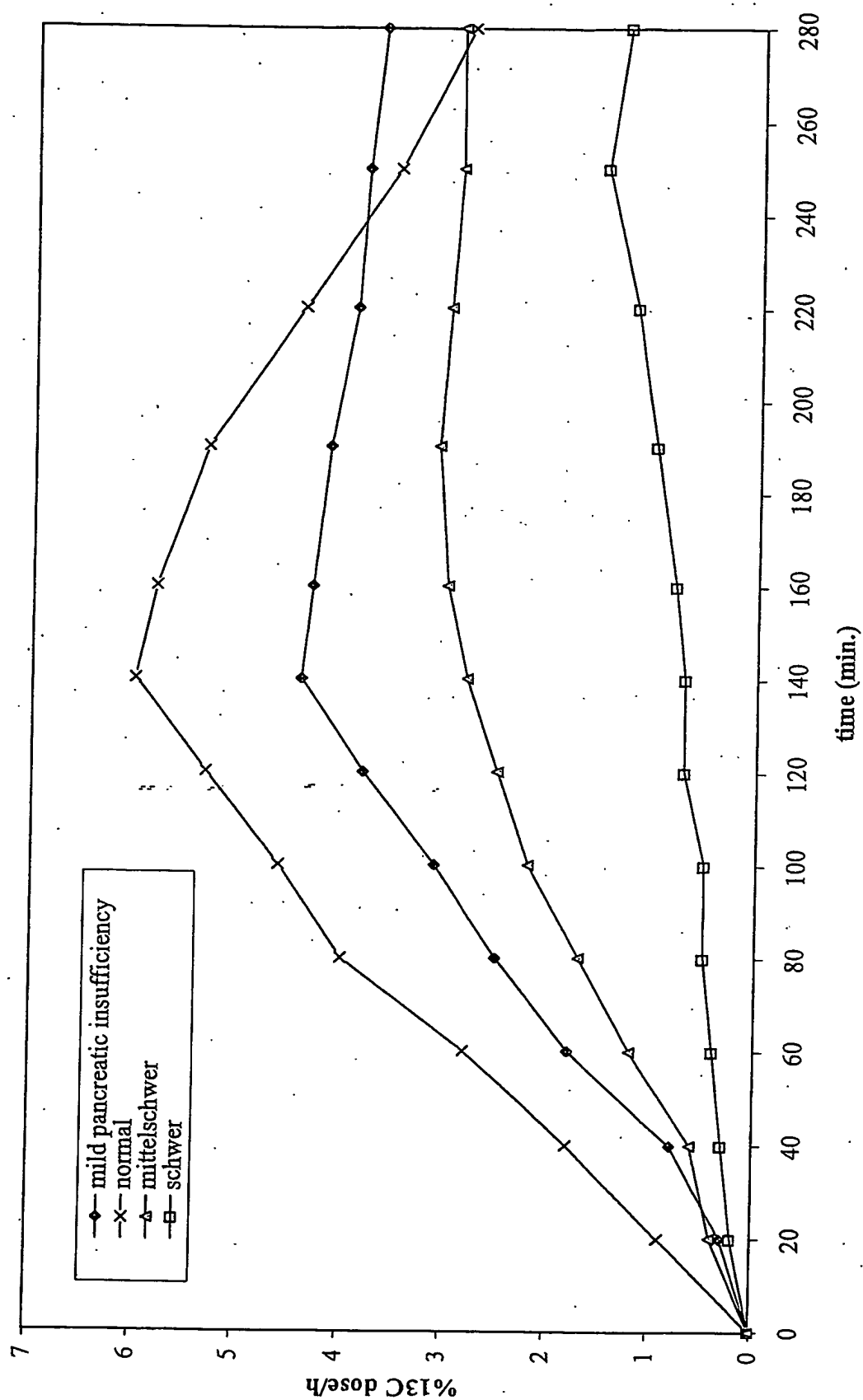
- 15 Figur 1 zeigt die Ergebnisse der $^{13}\text{CO}_2$ -Atemluftwerte für einen gesunden Probanden (x) und einen Probanden mit EPI, leichten (♦), mittelschweren (▲) und schweren (□) Grades.

- Figur 2 zeigt die kumulativen $^{13}\text{CO}_2$ -Atemluftwerte für einen gesunden Probanden (x) und einen Probanden mit EPI. (♦), leichten (♦), mittelschweren (▲) und schweren (□) Grades.
- 20

Patentansprüche

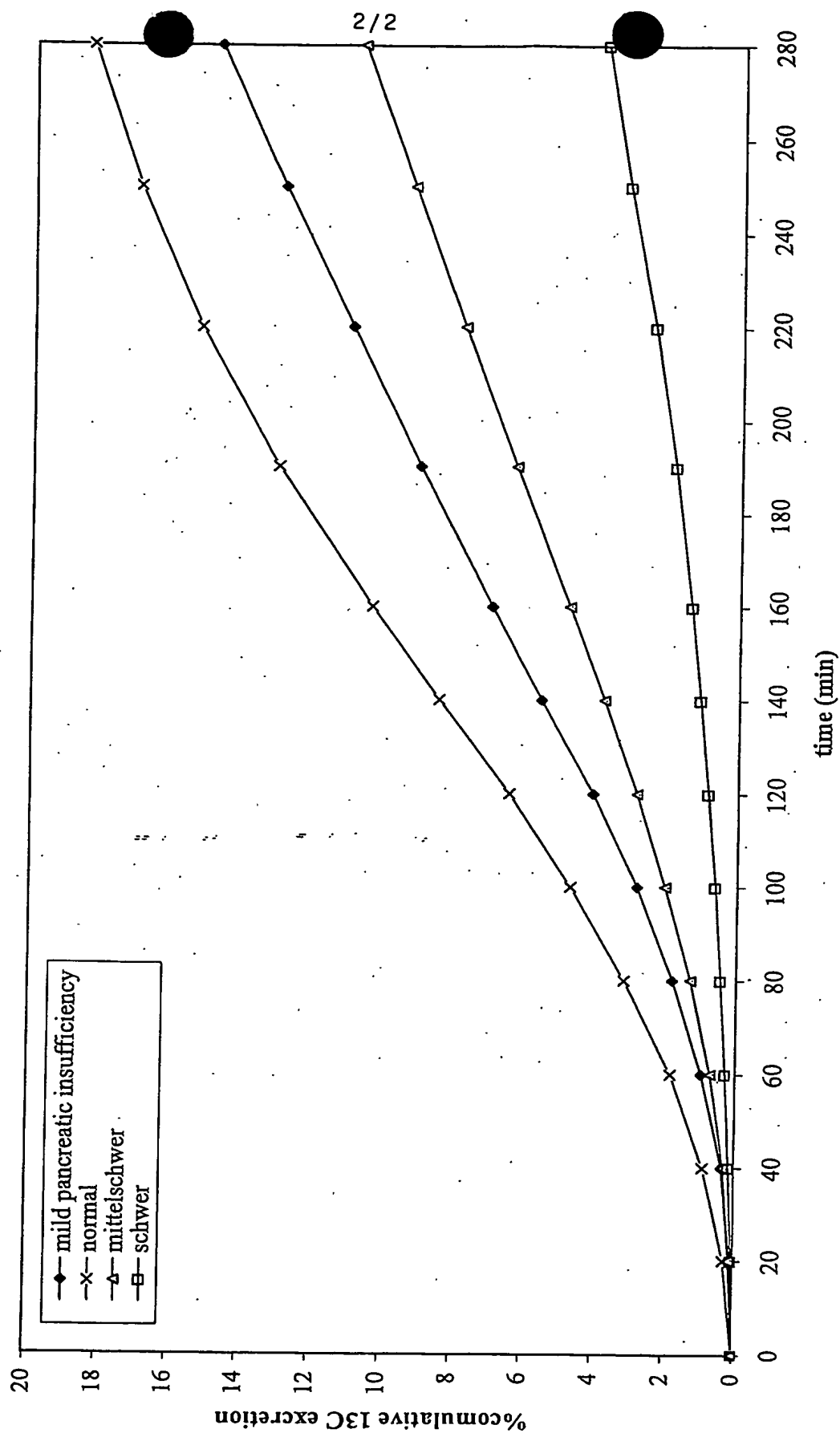
1. Verfahren zur Messung des Metabolismus der Bauchspeicheldrüse, dadurch gekennzeichnet, dass vor und nach intravenöser Applikation von Sekretin und vor und nach oraler Applikation eines ^{13}C -Triglycerids der Anstieg von $^{13}\text{CO}_2$ in der ausgeatmeten Atemluft bestimmt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das ^{13}C -Triglycerid das Mischtriglycerid Glyceryl-1,3-diocadecanoat-2-octanoat-1- ^{13}C ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2 dadurch gekennzeichnet, dass die Bestimmung von $^{13}\text{CO}_2$ mittels IRMS oder NDIR erfolgt.
4. Verfahren gemäß mindestens einen der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass innerhalb von ca. 15 - 30 Minuten 1 U Sekretin/Kg Körpergewicht intravenös appliziert wird.
5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass 200 mg des gemischten Triglycerids mit einer Testmahlzeit appliziert wird.
6. Testkit enthaltend
 - Testmahlzeit aus Maisstärke und Kakaopulver
 - ^{13}C -Mischtriglycerid
 - Probenbehälter
 - Gebrauchsinformation.
7. Testmahlzeit nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das ^{13}C -Mischtriglycerid Glyceryl-1,3-diocadecanoat-2-octanoat-1- ^{13}C ist.

Pancreo-Lip



Figur 1

Pancreo-Lip



Figur 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/12515

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K51/12 A61K 00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AYGEN S ET AL: "Diagnostic value of MTG-BT for the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in comparison to secretin pancreozymin test" KLINICKA BIOCHEMIE A METABOLISMUS 1997 CZECH REPUBLIC, vol. 5, no. SUPPL., 1997, pages 19-20, XP0008027719 ISSN: 1210-7921	6
Y	the whole document ----- -/--	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 February 2004

Date of mailing of the international search report

04/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Berte, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/12515

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indications where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>LÖSER C ET AL: "Comparative clinical evaluation of the 13C-mixed triglyceride breath test as an indirect pancreatic function test." SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY. MAR 1998, vol. 33, no. 3, March 1998 (1998-03), pages 327-334, XP0008027732 ISSN: 0036-5521 cited in the application abstract</p>	1-7
X	<p>-----</p> <p>GHOOS Y F ET AL: "A mixed-triglyceride breath test for intraluminal fat digestive activity." DIGESTION. 1981, vol. 22, no. 5, 1981, pages 239-247, XP0008027842 ISSN: 0012-2823 abstract page 240, column 2, paragraph 5 - page 241, column 1, paragraph 1</p> <p>-----</p>	1-7

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSSTANDES
IPK 7 A61K51/12 A61K 00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	AYGEN S ET AL: "Diagnostic value of MTG-BT for the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in comparison to secretin pancreozymin test" KLINICKA BIOCHEMIE A METABOLISMUS 1997 CZECH REPUBLIC, Bd. 5, Nr. SUPPL., 1997, Seiten 19-20, XP0008027719 ISSN: 1210-7921	6
Y	das ganze Dokument ----- -/--	1-7

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☐ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. Februar 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

04/03/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Berte, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESCHENNE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	LÖSER C ET AL: "Comparative clinical evaluation of the ¹³ C-mixed triglyceride breath test as an indirect pancreatic function test." SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY. MAR 1998, Bd. 33, Nr. 3, März 1998 (1998-03), Seiten 327-334, XP0008027732 ISSN: 0036-5521 in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung	1-7
X	GHOOS Y F ET AL: "A mixed-triglyceride breath test for intraluminal fat digestive activity." DIGESTION. 1981, Bd. 22, Nr. 5, 1981, Seiten 239-247, XP0008027842 ISSN: 0012-2823 Zusammenfassung Seite 240, Spalte 2, Absatz 5 - Seite 241, Spalte 1, Absatz 1	1-7

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.